

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 025 141
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 80104897.6

(51) Int. Cl.³: **C 07 C 101/36**

(22) Anmeldetag: 16.08.80

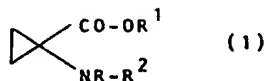
C 07 C 103/46, A 01 N 53/00

(30) Priorität: 06.09.79 DE 2936038

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
18.03.81 Patentblatt 81/11(84) Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB IT LI NL(71) Anmelder: BAYER AG
Zentralbereich Patente, Marken und Lizenzen
D-5090 Leverkusen 1, Bayerwerk(DE)(72) Erfinder: Gallenkamp, Bernd, Dr.
Claudiusweg 5
D-5600 Wuppertal-1(DE)

(54) Verfahren zur Herstellung von 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure und deren Derivaten.

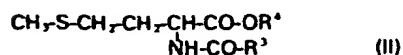
(57) Verfahren zur Herstellung der bekannten 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure und deren Derivaten der Formel



in welcher

R¹ für Wasserstoff oder Alkyl steht undR² für Wasserstoff oder einen Rest -CO-R³ steht, worinR³ für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Alkoxy steht,

dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Acylamino-4-methylthiobutansäureester ("Acyl-methioninester") der Formel



in welcher

R³ die oben angegebene Bedeutung hat undR⁴ für Alkyl steht,

nacheinander mit Dimethylsulfat und einem Alkalialkoholat
gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels bei
Temperaturen zwischen 80°C und 150°C umgesetzt, gegebenen-
falls anschließend mit wäßrigem Alkalihydroxid bei Tempera-

turen zwischen 70°C und 150°C verseift, das dabei anfallende
Reaktionsgemisch bei Temperaturen zwischen 0°C und 30°C
mit konzentrierter Salzsäure ansäuert und das entstehende
Hydrochlorid anschließend in methanolischer Lösung bei
Temperaturen zwischen -5°C und +20°C mit Propylenoxid
behandelt.

EP 0 025 141 A1

-1-

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT 5090 Leverkusen, Bayerwerk
Zentralbereich Dü/ha
Patente, Marken und Lizenzen IV a

Verfahren zur Herstellung von 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure und deren Derivaten

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung der bekannten 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure und deren weitgehend bekannten Derivaten.

Es ist bekannt, daß man 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure erhält, wenn man \mathcal{L} -Acylamino-acrylsäureester mit Diazomethan umsetzt, die hierbei gebildeten Pyrazoline pyrolysiert und die resultierenden 1-Acylamino-cyclopropan-carbonsäureester verseift (vergleiche Monatshefte für Chemie (Wien) 103 (1972), 288-291).

Die Verwendung von Diazomethan ist jedoch wegen seiner Toxizität und Explosivität mit hohen Risiken behaftet.

Es ist weiter bekannt, daß man 1-Amino-cyclopropan-carbonsäureester durch Hydrolyse von 1-Isocyano-cyclopropan-carbonsäureestern herstellen kann, welche man aus Isocyano-essigsäureestern und 1,2-Dibrom-ethan in Gegenwart starker Basen, wie z.B. Natriumhydrid, erhält (vergleiche Liebigs Ann. Chem. 1973, 611-618).
Gegen die Verwendung von 1,2-Dibrom-ethan spricht jedoch die im Tierversuch nachgewiesene Cancerogenität dieser Verbindung.

Le A 19 891-Ausland

Ferner ist bekannt geworden, daß man 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure erhält, wenn man N-Butoxycarbonyl-methionin methylester mit Fluorsulfonsäure-methylester S-alkyliert, dann mit Natriumhydrid zu 1-Butoxycarbonyl-amino-cyclopropan-carbonsäure-methylester cyclisiert und anschließend verseift (vergleiche Synthesis 1978, 46). Fluor-sulfonsäure-methylester und Natriumhydrid sind jedoch für den technischen Bedarf wenig geeignete Ausgangsstoffe.

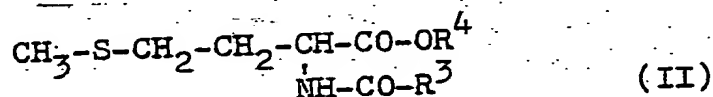
10 Es wurde nun gefunden, daß man die bekannte 1-Amino-
cyclopropan-carbonsäure und deren weitgehend bekannte Deri-
vate zur Formel



in welcher

15 R¹ für Wasserstoff oder Alkyl steht und
R² für Wasserstoff oder einen Rest -CO-R³ steht,
worin R³ für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Alkoxy
steht.

20 erhält, wenn man 2-Acylamino-4-methylthio-butansäureester
("Acyl-methioninester") der Formel



in welcher

R³ die oben angegebene Bedeutung hat und
R⁴ für Alkyl steht,

nacheinander mit Dimethylsulfat und einem Alkalialkoholat
gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels bei
Temperaturen zwischen 80°C und 150°C umgesetzt, gegebenens-
falls anschließend mit wässrigem Alkalihydroxid oder Erd-
5 alkalihydroxid bei Temperaturen zwischen 70°C und 150°C
verseift, das dabei anfallende Reaktionsgemisch bei Tem-
peraturen zwischen 0°C und 30°C mit konzentrierter Salz-
säure ansäuert und das entstehende Hydrochlorid anschlie-
10 ßend in methanolischer Lösung bei Temperaturen zwischen
 -5°C und $+20^{\circ}\text{C}$ mit Propylenoxid behandelt.

Die Formel (II) schließt die verschiedenen möglichen
Stereoisomeren (optische Isomeren) und deren Mischungen
(Racemate) mit ein.

Es ist als ausgesprochen überraschend zu bezeichnen, daß
15 sich 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure und deren Derivate
der Formel (I) nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in
sehr hoher Ausbeute herstellen lassen, denn aufgrund
des bekannten Standes der Technik mußte damit gerechnet
werden, daß beim Einsatz der im Vergleich zu Alkali-
20 hydriden wesentlich schwächer basischen Alkalialkoholate
kein Ringschluß eintreten würde.

Das erfindungsgemäße Verfahren besitzt eine Reihe von Vor-
teilen. So sind die als Ausgangsprodukte benötigten Sub-
stanzen auch in größeren Mengen in einfacher Weise zu-
25 gänglich und auch im technischen Maßstab problemlos zu hand-
haben. Ferner ist der zur Durchführung des erfindungsge-

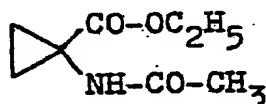
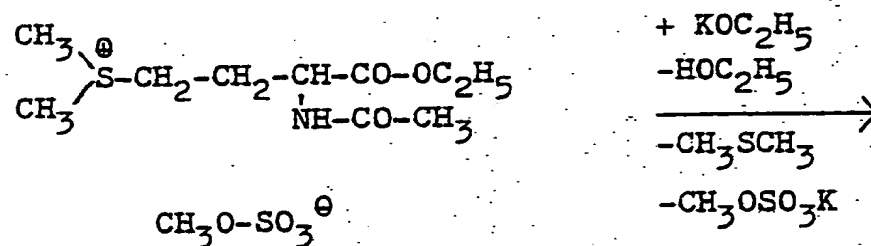
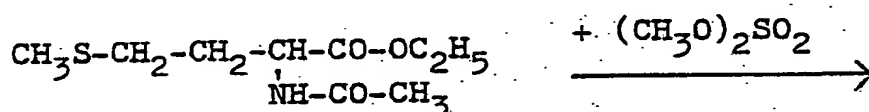
Le A 19 891

mäßen Verfahrens erforderliche apparative Aufwand gering und die Aufarbeitung des nach beendeter Umsetzung anfallenden Reaktionsgemisches bereitet keine Schwierigkeiten. Das erfindungsgemäße Verfahren stellt somit eine wert-

5 volle Bereicherung der Technik dar.

Verwendet man als Ausgangsstoffe beispielsweise 2-Acetamino-4-methylthio-butansäure-ethylester ("Acetyl-methionin-ethylester"), Dimethylsulfat und Kalium-ethylat, so kann der Reaktionsablauf beim erfindungsgemäßen Ver-

10 fahren durch folgendes Formelschema skizziert werden:



Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden 2-Acylamino-4-methylthio-butansäureester sind durch Formel (II) definiert. Vorzugsweise stehen darin

15

R³ für Acetyl und

R⁴ für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Le A 19891

Als Beispiele seien 2-Acetamino-4-methylthio-butansäure-methylester, -ethylester, -n-propylester, -iso-propylester, -n-butylester, -iso-butylester, -sek.-butylester und -tert.-butylester genannt.

- 5 2-Acylamino-4-methylthio-butansäureester der Formel (II) sind bereits bekannt oder lassen sich nach im Prinzip bekannten Verfahren in einfacher Weise herstellen (vergleiche US-PS 3 963 573).

- 10 Als Alkalialkoholate, welche bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens weiterhin als Ausgangsstoffe benötigt werden, kommen vorzugsweise Natrium- oder Kalium-Salze von Alkoholen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in Frage. Speziell genannt seien Natrium- und Kaliummethyllat, -ethyl-
15 -tert.-butyllat.

- Als Verdünnungsmittel kommen für die erfindungsgemäße Umsetzung vorzugsweise polare organische Solventien in Betracht. Hierzu gehören insbesondere Alkohole, wie z.B. Methanol, Ethanol, n- und iso-Propanol, n-, iso-, sek.- und
20 tert.-Butanol, aber auch aprotische Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und Tetrahydrofuran.

- Als Alkalihydroxide bzw. Erdalkalihydroxide, die zur Verseifung der bei dem erfindungsgemäßen Verfahren anfallenden Verbindungen verwendet werden, seien Natriumhydroxid,
25 Kaliumhydroxid und Calciumhydroxid speziell genannt.

Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens in einem größeren Bereich

Le A 19891

variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen 80 °C und 150 °C, vorzugsweise zwischen 90 °C und 120 °C. Auch bei der gegebenenfalls durchzuführenden Verseifung können die Reaktionstemperaturen in
5 einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei der Verseifung bei Temperaturen zwischen 70 °C und 150 °C, vorzugsweise zwischen 80 °C und 120 °C. Bei der Überführung der Verseifungsprodukte in die entsprechenden Hydrochloride und bei der anschließenden Be-
10 handlung mit Propylenoxid können die Reaktionstemperaturen innerhalb eines bestimmten Bereiches variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei der Herstellung der Hydrochloride bei Temperaturen zwischen 0 °C und 30 °C, vorzugsweise zwischen 5 °C und 20 °C. Die Behandlung mit Propylen-
15 oxid erfolgt im allgemeinen bei Temperaturen zwischen - 5 °C und + 20 °C, vorzugsweise zwischen 0 °C und 10 °C.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen unter Normaldruck durchgeführt. Es ist jedoch auch möglich, bei einem dem Dampfdruck des benutzten Verdünnungsmittels bei
20 der Reaktionstemperatur angepaßten Druck zu arbeiten.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol 2-Acylamino-4-methylthio-butan-säureester der Formel (II) 1 bis 2 Mol, vorzugsweise 1,1 bis 1,5 Mol Dimethylsulfat und 1 bis 2 Mol, vorzugsweise 1,1 bis 1,5 Mol
25 Alkalialkoholat ein.

Die Isolierung der Reaktionsprodukte erfolgt nach üblichen Methoden. Im allgemeinen verfährt man in der Weise, daß

man das Reaktionsgemisch nach dem Erkalten mit einem in Wasser wenig löslichen organischen Lösungsmittel versetzt, die organische Phase abtrennt, mit Wasser wäscht und nach vorherigem Trocknen einengt, wobei das Reaktionsprodukt
5 als öliges Rückstand oder als kristalline Substanz verbleibt.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die Ausgangsverbindungen der Formel (II), gegebenenfalls als Schmelzen, vorgelegt und mit Dimethylsulfat tropfenweise versetzt. Anschließend wird die Lösung
10 eines Alkalialkoholats in einem der oben angegebenen Lösungsmittel zugetropft und das Reaktionsgemisch bei der erforderlichen Temperatur, gegebenenfalls unter Rückfluß des Lösungsmittels längere Zeit gerührt. Die Aufarbeitung
15 erfolgt dann in der oben angegebenen Weise.

Wenn die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren anfallenden 1-Acylamino-cyclopropan-carbonsäureester verseift werden sollen, dann geschieht dies dadurch, daß man das jeweilige Produkt zunächst mit einem Überschuß an wäbrigem Alkali-
20 hydroxid oder Erdalkalihydroxid verseift. Danach wird das Reaktionsgemisch unter Kühlung mit konzentrierter wäßriger Salzsäure angesäuert und bis zur Trockne eingedampft. Man nimmt das verbleibende Produkt in Methanol oder Ethanol auf und filtriert die ungelösten Bestandteile ab. Anschließend
25 engt man das Filtrat bis zu Trockne ein, wobei das Hydrochlorid der 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure verbleibt. Solletzteres in die freie 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure überführt werden, so nimmt man es in Methanol auf und versetzt mit Propylenoxid. Die 1-Amino-cyclopropan-carbon-
30 säure fällt dabei als kristallines Produkt an, das sich abfiltrieren läßt.

Die Isolierung des 1-Amino-cyclopropan-carbonsäurehydrochlorids ist nicht zwingend. Es ist vielmehr auch möglich, die 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure dadurch zu erhalten, daß man eine methanolische Lösung des

5 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-hydrochlorids unmittelbar mit Propylenoxid versetzt.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Wirkstoffe greifen in den Metabolismus der Pflanzen ein und können deshalb als Wachstumsregulatoren eingesetzt werden.

- 10 Für die Wirkungsweise von Pflanzenwachstumsregulatoren gilt nach der bisherigen Erfahrung, daß ein Wirkstoff auch mehrere verschiedenartige Wirkungen auf Pflanzen ausüben kann. Die Wirkungen der Stoffe hängen im wesentlichen ab von dem Zeitpunkt der Anwendung bezogen auf das Entwicklungsstadium
- 15 der Pflanze sowie von den auf die Pflanzen oder ihre Umgebung ausgebrachten Wirkstoffmengen und von der Art der Applikation. In jedem Fall sollen Wachstumsregulatoren die Kulturpflanzen in bestimmter gewünschter Weise beeinflussen.

- Pflanzenwuchsregulierende Stoffe können zum Beispiel zur
- 20 Hemmung des vegetativen Wachstums der Pflanzen eingesetzt werden. Eine derartige Wuchshemmung ist unter anderem bei Gräsern von wirtschaftlichem Interesse, denn dadurch kann die Häufigkeit der Grasschnitte in Ziergärten, Park- und Sportanlagen, an Straßenrändern, auf Flughäfen oder in
- 25 Obstanlagen reduziert werden. Von Bedeutung ist auch die Hemmung des Wuchses von krautigen und holzigen Pflanzen an Straßenrändern und in der Nähe von Pipelines oder Überlandleitungen oder ganz allgemein in Bereichen, in denen ein starker Zuwachs der Pflanzen unerwünscht ist.

- 9 -

Wichtig ist auch die Anwendung von Wachstumsregulatoren zur Hemmung des Längenwachstums von Getreide. Hierdurch wird die Gefahr des Umknickens ("Lagerns") der Pflanzen vor der Ernte verringert oder vollkommen beseitigt. Außerdem können
5 Wachstumsregulatoren bei Getreide eine Halmverstärkung hervorrufen, die ebenfalls dem Lagern entgegenwirkt. Die Anwendung von Wachstumsregulatoren zur Halmverkürzung und Halmverstärkung erlaubt es, höhere Düngermengen auszubringen, um den Ertrag zu steigern, ohne daß die Gefahr besteht, daß
10 das Getreide lagert.

Eine Hemmung des vegetativen Wachstums ermöglicht bei vielen Kulturpflanzen eine dichtere Anpflanzung, so daß Mehrerträge bezogen auf die Bodenfläche erzielt werden können. Ein Vorteil der so erzielten kleineren Pflanzen ist auch, daß die
15 Kultur leichter bearbeitet und beerntet werden kann.

Eine Hemmung des vegetativen Wachstums der Pflanzen kann auch dadurch zu Ertragsteigerungen führen, daß die Nährstoffe und Assimilate in stärkerem Maße der Blüten- und Fruchtbildung zugute kommen als den vegetativen Pflanzen-
20 teilen.

Mit Wachstumsregulatoren läßt sich häufig auch eine Förderung des vegetativen Wachstums erzielen. Dies ist von großem Nutzen, wenn die vegetativen Pflanzenteile geerntet werden. Eine Förderung des vegetativen Wachstums kann aber auch
25 gleichzeitig zu einer Förderung des generativen Wachstums führen, dadurch daß mehr Assimilate gebildet werden, so daß mehr oder größere Früchte entstehen.

Ertragssteigerungen können in manchen Fällen durch einen Eingriff in den pflanzlichen Stoffwechsel erreicht werden, ohne daß sich Änderungen des vegetativen Wachstums bemerk-
30 bar machen. Ferner kann mit Wachstumsregulatoren eine Ver-

Le A 19 891

änderung der Zusammensetzung der Pflanzen erreicht werden, was wiederum zu einer Qualitätsverbesserung der Ernteprodukte führen kann. So ist es beispielsweise möglich, den Gehalt an Zucker in Zuckerrüben, Zuckerrohr, Ananas sowie in
5 Zitrusfrüchten zu erhöhen oder den Proteingehalt in Soja oder Getreide zu steigern. Auch ist es beispielsweise möglich, den Abbau erwünschter Inhaltsstoffe, wie z.B. Zucker in Zuckerrüben oder Zuckerrohr, mit Wachstumsregulatoren vor oder nach der Ernte zu hemmen. Außerdem läßt sich die
10 Produktion oder der Abfluß von sekundären Pflanzeninhaltsstoffen positiv beeinflussen. Als Beispiel sei die Stimulierung des Latexflusses bei Gummibäumen genannt.

Unter dem Einfluß von Wachstumsregulatoren kann es zur Ausbildung parthenokarper Früchte kommen. Ferner kann das
15 Geschlecht der Blüten beeinflusst werden. Auch kann eine Sterilität des Pollens erzeugt werden, was der Züchtung und Herstellung von Hybridsaatgut eine große Bedeutung hat.

Durch den Einsatz von Wachstumsregulatoren läßt sich die Verzweigung der Pflanzen steuern. Einerseits kann durch Brechen der Apikaldominanz die Entwicklung von Seitentrieben
20 gefördert werden, was besonders im Zierpflanzenbau auch in Verbindung mit einer Wuchshemmung sehr erwünscht sein kann. Andererseits ist es aber auch möglich, das Wachstum der Seitentriebe zu hemmen. Für diese Wirkung besteht z.B.
25 großes Interesse im Tabakbau oder bei der Anpflanzung von Tomaten.

- Unter dem Einfluß von Wachstumsregulatoren kann der Blattbestand der Pflanzen so gesteuert werden, daß ein Entblättern der Pflanzen zu einem gewünschten Zeitpunkt erreicht wird. Eine derartige Entlaubung spielt bei der mechanischen
- 5 Beerntung der Baumwolle eine große Rolle ist aber auch in anderen Kulturen wie z.B. im Weinbau zur Erleichterung der Ernte von Interesse. Eine Entlaubung der Pflanzen kann auch vorgenommen werden, um die Transpiration der Pflanzen vor dem Verpflanzen herabzusetzen.
- 10 Ebenso läßt sich mit Wachstumsregulatoren der Fruchtfall steuern. Einerseits kann ein vorzeitiger Fruchtfall verhindert werden. Andererseits kann aber auch der Fruchtfall oder sogar das Abfallen der Blüten bis zu einem gewünschten Maße gefördert werden ("Ausdünnung"), um die Alternanz
- 15 zu brechen. Unter Alternanz versteht man die Eigenart einiger Obstarten, endogen bedingt von Jahr zu Jahr sehr unterschiedliche Erträge zu bringen. Schließlich ist es möglich, mit Wachstumsregulatoren zum Zeitpunkt der Ernte die zum Ablösen der Früchte erforderlichen Kräfte zu reduzieren, um
- 20 eine mechanische Beerntung zu ermöglichen oder eine manuelle Beerntung zu erleichtern.

Mit Wachstumsregulatoren läßt sich ferner eine Beschleunigung oder auch Verzögerung der Reife des Erntegutes voroder auch nach der Ernte erreichen. Dieses ist von besonderem Vorteil, weil sich dadurch eine optimale Anpassung

25 an die Bedürfnisse des Marktes herbeiführen läßt. Weiterhin können Wachstumsregulatoren in manchen Fällen die Fruchtausfärbung verbessern. Darüberhinaus kann mit Wachstums-

regulatoren auch eine zeitliche Konzentrierung der Reife erzielt werden. Damit werden die Voraussetzungen dafür geschaffen, daß z.B. bei Tabak, Tomaten oder Kaffee eine vollständige mechanische oder manuelle Beerntung in einem Arbeitsgang vorgenommen werden kann.

- Durch Anwendung von Wachstumsregulatoren kann ferner die Samen- oder Knospenruhe, der Pflanzen beeinflusst werden, so daß die Pflanzen, wie z.B. Ananas oder Zierpflanzen in Gärtnereien, zu einem Zeitpunkt keimen, austreiben oder blühen, an dem sie normalerweise hierzu keine Bereitschaft zeigen. Eine Verzögerung des Austriebes von Knospen oder der Keimung von Samen mit Hilfe von Wachstumsregulatoren kann in frostgefährdeten Gebieten erwünscht sein, um Schädigungen durch Spätfröste zu vermeiden.
- 15 Schließlich kann mit Wachstumsregulatoren eine Resistenz der Pflanzen gegen Frost, Trockenheit oder hohen Salzgehalt des Bodens induziert werden. Hierdurch wird die Kultivierung von Pflanzen in Gebieten möglich, die hierzu normalerweise ungeeignet sind.
- 20 Die Wirkstoffe können in die üblichen Formulierungen übergeführt werden, wie Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pulver, Schäume, Pasten, Granulate, Aerosole, Feinstverkapselungen in polymeren Stoffen und in Hüllmassen für Saatgut, sowie ULV-Formulierungen.
- 25 Diese Formulierungen werden in bekannter Weise hergestellt, z.B. durch Vermischen der Wirkstoffe mit Streckmitteln, also flüssigen Lösungsmitteln, unter Druck stehenden ver-

flüssigten Gasen und/oder festen Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von oberflächenaktiven Mitteln, also Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln und/oder schaum-
erzeugenden Mitteln. Im Falle der Benutzung von Wasser als
5 Streckmittel können z.B. auch organische Lösungsmittel als
Hilfslösungsmittel verwendet werden. Als flüssige Lösungs-
mittel kommen im wesentlichen in Frage: Aromaten, wie Xylol,
Toluol, oder Alkylnaphthaline, chlorierte Aromaten oder
chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Chlorben-
10 zole, Chlorethylene oder Mathylenchlorid, aliphatische Koh-
lenwasserstoffe, wie Cyclohexan oder Paraffine, z.B. Erdöl-
fraktionen, Alkohole, wie Butanol oder Glycol sowie deren
Ether und Ester, Ketone, wie Aceton, Methylethylketon, Me-
thylisobutylketon oder Cyclohexanon, sowie Wasser. Mit ver-
15 flüssigten gasförmigen Streckmitteln oder Trägerstoffen sind
solche Flüssigkeiten gemeint, welche bei normaler Tempera-
tur und unter Normaldruck gasförmig sind, z.B. Aerosol-Treib-
gas, wie Halogenkohlenwasserstoffe sowie Butan, Propan,
Stickstoff und Kohlendioxid. Als feste Trägerstoffe kommen
20 in Frage: z.B. natürliche Gesteinsmehle, wie Kaoline, Ton-
erden, Talkum, Kreide, Quarz, Attapulgit, Montmorillonit
oder Diatomeenerde und synthetische Gesteinsmehle, wie Hoch-
disperse Kieselsäure, Aluminiumoxid und Silikate. Als feste
Trägerstoffe für Granulate kommen in Frage: z.B. gebrochene
25 und fraktionierte natürliche Gesteine wie Calcit, Marmor,
Bims, Sepiolith, Dolomit sowie synthetische Granulate aus
anorganischen und organischen Mehlen sowie Granulate aus
organischem Material wie Sägemehl, Kokosnußschalen, Maiskol-
ben und Tabakstengel, Als Emulgier- und/oder schaum-
30 erzeugende Mittel kommen in Frage: z.B. nichtionogene und anionische
Emulgatoren, wie Polyoxyethylen-Fettsäureester, Polyoxyethy-

Le A 19891

len-Fettalkoholether, z.B. Alkylarylpolyglycol-ether, Alkylsulfonate, Alkylsulfate, Arylsulfonate sowie Eiweißhydrolysate. Als Dispergiermittel kommen in Frage: z.B. Lignin-Sulfitablagen und Methylcellulose.

5 Es können in den Formulierungen Haftmittel wie Carboxymethylcellulose, natürliche und synthetische pulverige, körnige oder latexförmige Polymere verwendet werden, wie Gummiarabicum, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat.

Es können Farbstoffe wie anorganische Pigmente, z.B. Eisen-
10 oxid, Titanoxid, Ferrocyanblau und organische Farbstoffe, wie Alizarin-, Azol-Metallphthalocyaninfarbstoffe und Spurennährstoffe, wie Salze von Eisen, Mangan, Bor, Kupfer, Kobalt, Molybdän und Zink verwendet werden.

Die Formulierungen enthalten im allgemeinen zwischen 0,1 und
15 95 Gewichtsprozent Wirkstoff, vorzugsweise zwischen 0,5 und 90 %.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Wirkstoffe können in den Formulierungen in Mischung mit anderen bekannten Wirkstoffen vorliegen, wie Fungizide, Insektizide, Akarizide und Herbi-
20 zide, sowie in Mischungen mit Düngemitteln und anderen Wachstumsregulatoren.

Die Wirkstoffe können als solche, in Form ihrer Formulierungen oder der daraus bereiteten Anwendungsformen, wie gebrauchsfertige Lösungen, emulgierbare Konzentrate, Emul-
25 sionen Schäume, Suspensionen, Spritzpulver, Pasten, lös-

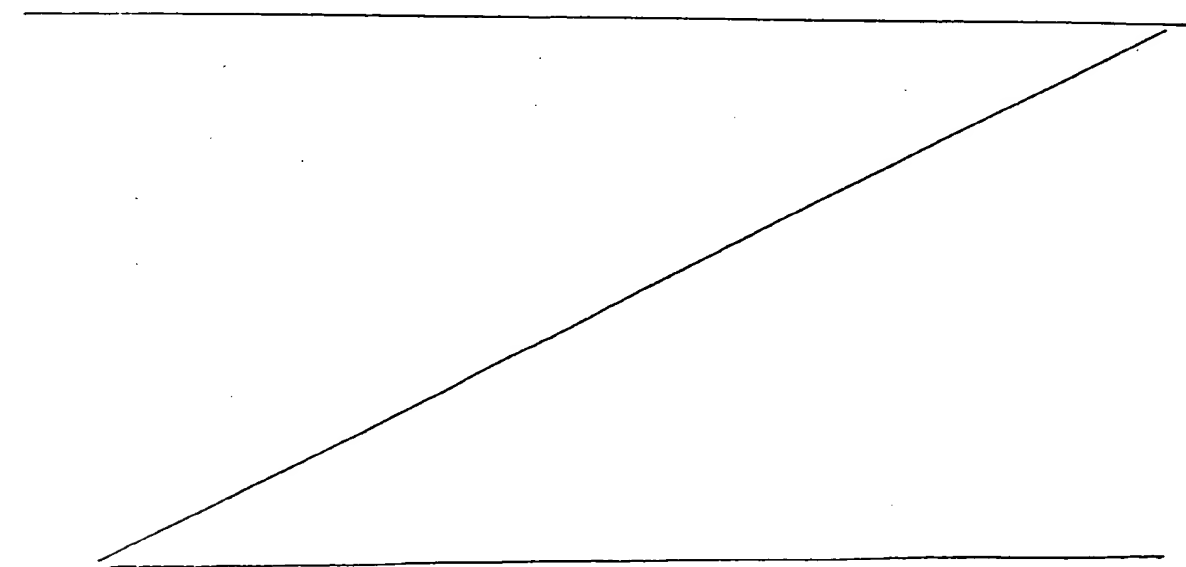
Le A 1989:1

- liche Pulver, Stäubemittel und Granulate, angewendet werden. Die Anwendung geschieht in üblicher Weise, z.B. durch Gießen, Verspritzen, Versprühen, Verstreuen, Verstäuben, Verschäumen, Bestreichen usw. Es ist ferner möglich, die
- 5 Wirkstoffe nach dem Ultra-Low-Volume-Verfahren auszubringen oder die Wirkstoffzubereitung oder den Wirkstoff selbst in den Boden zu injizieren. Es kann auch das Saatgut der Pflanzen behandelt werden.

- Die Aufwandmengen können in einem größeren Bereich variiert
- 10 werden. Im allgemeinen verwendet man pro Hektar Bodenfläche 0,01 bis 50 kg, bevorzugt 0,05 bis 10 kg an Wirkstoff.

- Für die Anwendungszeit gilt, daß die Anwendung der Wachstumsregulatoren in einem bevorzugten Zeitraum vorgenommen wird, dessen genaue Abrenzung sich nach dem klimatischen und vege-
- 15 tativen Gegebenheiten richtet.

Die wachstumsregulierende Wirksamkeit der erfindungsgemäß herstellbaren Stoffe geht aus dem nachfolgenden Beispiel hervor.



Le A 19891

Beispiel AStimulation der Äthylenbiosynthese

Lösungsmittel: 30 Gewichtsteile Dimethylformamid

Emulgator: 1 Gewichtsteil Polyoxyäthylen-Sorbitan-
5 Monolaurat

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man 1 Gewichtsteil Wirkstoff mit den angegebenen Mengen Lösungsmittel und Emulgator und füllt mit Wasser auf die gewünschte Konzentration auf.

- 10 Aus Sojabohnenblättern werden Blattstücke gleicher Größe gestanzt. In Petrischalen, die mit 10 ml der Wirkstoffzubereitungen bzw. entsprechender Kontroll-Lösungen ohne Wirkstoffe gefüllt sind, wird jeweils eine konstante Zahl Blattstücke 1 Stunde lang inkubiert. Anschließend werden
- 15 die Blattstücke zusammen mit 1 ml der jeweiligen Wirkstoffzubereitung bzw. Kontrolllösung in luftdicht abgeschlossene Gefäße gegeben. Nach 24 Stunden wird das Äthylen, das sich in den Gefäßen angesammelt hat, mit üblichen Nachweismethoden bestimmt. Die Äthylenentwicklung der mit Wirkstoffzubereitung
- 20 reitung behandelten Blattstücke wird mit der Äthylenentwicklung der Kontrollen verglichen.

In der nachfolgenden Tabelle bedeuten:

Lie A 19891

- O keine Wirkung
- + schwache Stimulation der Äthylenbiosynthese
- ++ mittlere Stimulation der Äthylenbiosynthese
- +++ starke Stimulation der Äthylenbiosynthese

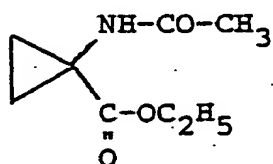
- 5 Dieser Test ist in besonderem Maße geeignet, die wachstumsregulierenden Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen zu verdeutlichen.

- Das Pflanzenhormon Äthylen greift in zahlreiche Prozesse bei der Entwicklung der Pflanzen ein. Eine Erhöhung der
- 10 Äthylenbiosynthese, wie sie mit den erfindungsgemäßen Substanzen erzielt werden kann, erlaubt es, diese Prozesse zu steuern. Als Beispiele, für die ein besonderes kommerzielles Interesse besteht, seien hier genannt: Fruchtablösung, Reifebeschleunigung von Früchten und Blättern, Blühinduktion,
- 15 Samenkeimung, Fruchtausdünnung, Stimulation des Latexflusses z.B. bei Hevea, Geschlechtsbeeinflussung und Wuchshemmung z.B. auch um das Lagern von Getreide zu verhindern.

Die Wirkstoffe und die Resultate gehen aus der nachfolgenden Tabelle hervor.

Tabelle AStimulation der Ethylenbiosynthese

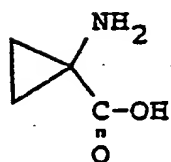
| Wirkstoff | Wirkstoffkonzentration in % | Wirkung |
|-----------|-----------------------------|---------|
|-----------|-----------------------------|---------|



0,001

+++

(1)



0,001

+++

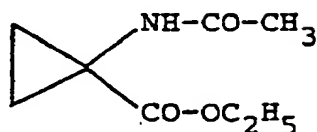
(2)

—

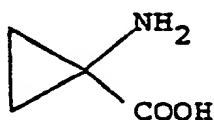
—

0

(Kontrolle)

HerstellungsbeispieleBeispiel 1

Zu 20,5 g (0,1 Mol) geschmolzenem DL-N-Acetyl-methionin-methylester läßt man bei 110 °C sehr langsam 16,4 g (0,13
5 Mol) Dimethylsulfat zutropfen. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 5 Minuten nachgerührt. Anschließend tropft man eine Natriumethylatlösung, hergestellt aus 50 ml Ethanol und 2,76 g (0,12 Mol) Natrium hinzu und erhitzt 25 Stunden unter Rückfluß. Danach filtriert man und engt das Filtrat
10 ein. Der Rückstand wird in 150 ml Chloroform aufgenommen und mit 50 ml Wasser gewaschen. Man trennt die organische Phase ab, trocknet mit Natriumsulfat und engt ein. Nachdem Andestillieren verbleiben 16 g (93,5 % der Theorie) eines Öles, das nach GC-Analyse zu 80 % aus 1-N-Acetylaminocyclo-
15 propan-1-carbonsäureethylester besteht.

Beispiel 2Le A 19891

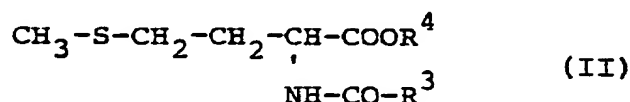
- 20 -

- a) Ein Gemisch aus 17,1 g (0,1 Mol) 1-N-Acetyl-
cyclopropan-1-carbonsäureethylester, 19,6 g
(0,35 Mol) Calciumhydroxid und 60 ml Wasser wird
12 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem
5 Abkühlen wird das Reaktionsgemisch unter Eis-
kühlung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert
und zur Trockne eingedampft. Man nimmt den Rück-
stand in Ethanol auf, filtriert von unlöslichen
Bestandteilen ab und zieht das Lösungsmittel
10 unter vermindertem Druck ab. Nach dem Trocknen des
Rückstandes verbleiben 13,5 g (98 % der Theorie)
an 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure-hydrochlorid.
- b) Eine Lösung von 13,8 g (0,1 Mol) 1-Aminocyclo-
propan-1-carbonsäure-hydrochlorid in 20 ml Methanol
15 wird unter Eiskühlung und intensivem Rühren
tropfenweise mit 8,7 g (0,15 Mol) Propylenoxid
versetzt. Nach wenigen Minuten beginnt die freie
1-Amino-cyclopropan-1-carbonsäure auszukristallisieren.
Zur Vervollständigung der Kristallisation läßt
20 man das Reaktionsgemisch über Nacht bei Temperaturen
zwischen 0°C und 4°C stehen. Nach dem Abfiltrieren
und Trocknen erhält man 9,6 g (95 % der Theorie)
an 1-Amino-cyclopropan-1-carbonsäure.

Le A 19 891

Patentansprüche

- 1) Verfahren zur Herstellung von 1-Amino-cyclo-propan-carbonsäure und deren Derivaten, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Acylamino-4-methylthio-butan-säureester der Formel



in welcher

R^3 für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Alkoxy steht und
 R^4 für Alkyl steht,

- 10 nacheinander mit Dimethylsulfat und einem Alkalialkoholat gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels bei Temperaturen zwischen 80°C und 150°C umgesetzt, gegebenenfalls anschließend mit wäßrigem Alkalihydroxid oder Erdalkalihydroxid bei Temperaturen zwischen 70° und 150°C verseift, das dabei
- 15 anfallende Reaktionsgemisch bei Temperaturen zwischen 0°C und 30°C mit konzentrierter Salzsäure ansäuert und das entstehende Hydrochlorid dann in methanolischer Lösung bei Temperaturen zwischen -5°C und $+20^\circ\text{C}$ mit
- 20 Propylenoxid behandelt.
- 2) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 90°C und 120°C durchführt.

Le A 19 891

- 3) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man auf 1 Mol 2-Acylamino-4-methylthio-butan-säureester der Formel (II) 1 bis 2 Mol Dimethyl-sulfat und 1 bis 2 Mol Alkalialkoholate einsetzt.
- 5 4) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Natrium- oder Kalium-Salze von Alkoholen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen als Alkalialkoholate einsetzt.
- 10 5) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verseifung bei Temperaturen zwischen 80°C und 120°C durchführt.
- 6) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Hydrochlorid-Bildung bei Temperaturen zwischen 5°C und 20°C durchführt.
- 15 7) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Behandlung von Hydrochlorid mit Propylenoxid bei Temperaturen zwischen 0°C und 10°C durchführt.
- 20 8) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsstoff der Formel (II) D,L-N-Acetyl-methionin-methylester einsetzt.

- 23 -

- 9) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß man geschmolzenen D,L-N-Acetyl-methionin-methyl-
ester nacheinander mit Dimethylsulfat und Natrium-
methyolat umsetzt, anschließend mit wäßrigem Calcium-
5 hydroxid verseift, dann mit konzentrierter Salzsäure
ansäuert und das entstehende Hydrochlorid in methano-
lischer Lösung mit Propylenoxid behandelt.

Le A 19 891



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0025141
Nummer der Anmeldung

EP 80104897.6

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.) |
|------------------------|--|----------------------------|---|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe soweit erforderlich der maßgeblichen Teile | betrifft Anspruch | |
| | <p>GB - A - 1 047 267 (SMITH KLINE)</p> <p>+ Seite 1, Zeilen 11-16; Seite 2, Zeilen 16-25 +</p> <p>--</p> <p>DE - B - 1 289 046 (ROUSSEL-UCLAF)</p> <p>+ Patentanspruch 1; Fig. +</p> <p>--</p> <p>DE - A1 - 2 724 734 (AMERICAN CYANAMID)</p> <p>+ Patentanspruch 1 +</p> <p>----</p> | <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> | <p>C 07 C 101/36</p> <p>C 07 C 103/46</p> <p>A 01 N 53/00</p> |
| | | | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.) |
| | | | <p>C 07 C 101/00</p> <p>C 07 C 69/00</p> <p>C 07 C 103/00</p> <p>C 07 C 99/00</p> <p>A 01 N 53/00</p> |
| | | | KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE |
| | | | X: von besonderer Bedeutung |
| | | | A: technologischer Hintergrund |
| | | | O: nichtschriftliche Offenbarung |
| | | | P: Zwischenliteratur |
| | | | T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze |
| | | | E: kollidierende Anmeldung |
| | | | D: in der Anmeldung angeführtes Dokument |
| | | | L: aus andern Gründen angeführtes Dokument |
| | | | & Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument |
| X | Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt. | | |
| Recherchenort | Abschlußdatum der Recherche | | Prüfer |
| WIEN | 12-11-1980 | | REIF |

EPA form 1503.1 06.78

